Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Köln.
Direktor: Prof. Dr. med. de Crinis.

Untersuchungen über die Beziehungen des Vitamins B_1 (Aneurin) zu dem Schilddrüsenhormon Thyroxin vermittels der biologischen Reaktion nach Gundernatsch

---

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

in Berlin

vorgelegt von

KURT KRIETEMEYER

aus Wuppertal-Barmen

Tag der Promotion: 2. Mai 1939

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 31

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siebeck

Referent: Prof. Dr. med. de Crinis

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Erweiterung der Kenntnisse über die Hormone und Vitamine veranlaßte die Wissenschaft in den letzten Jahren dazu, beide Stoffgruppen unter einem einheitlichen Gesichtspunkte zusammenzufassen, nämlich als Wirkstoffe schlechthin. Im Organismus entfalten sie die Tätigkeit als Katalysatoren und Reizstoffe und sind beide für den Ablauf lebensnotwendiger Umsätze und Vorgänge unumgänglich notwendig. Hormone und Vitamine wirken auch innerhalb des lebenden Organismus nicht nur nebeneinander, sondern es sind auch Beziehungen zwischen beiden Stoffgruppen untereinander aufgedeckt worden. Dabei wurde gefunden, daß sie sich nicht nur in ihrer Wirkung fördern und abschwächen können, sondern daß sie auch in gegenseitige Funktionen eingreifen und der normale Funktionsablauf im Organismus an das harmonische Zusammenwirken des Hormon-Vitaminsystems gebunden ist. (Thaddea). —

Es handelt sich also bei der Tätigkeit der Hormone und Vitamine um die Wechselbeziehungen eines Gegen- und Zusammenspieles, so daß eine strenge Trennung oft gar nicht vorgenommen werden kann. —

Von den Hormonen war es von jeher der Schilddrüsenwirkstoff, der die Forschung besonders interessierte. Die Beziehungen dieses Hormones zu den anderen Organen und ihren Produkten, seine Tätigkeit innerhalb des gesamten Stoffwechselgeschehens und die Wechselwirkungen zu anderen Körpersäften waren Gegenstand eifrigen Suchens und Erkennens. Klinische und experimentelle Arbeiten erbrachten die Belege eines direkten Einflusses des Vitamins A auf die Tätigkeit der Schilddrüse und ihres Hormones, insbesondere in Hinsicht auf ein antagonistisches Verhalten beider zueinander.

Abelin zeigte, daß eine an Ratten experimentell erzeugte Hyperthyreose durch eine Vitamin-A-reiche Nahrung gebessert und geheilt werden könne, und weiter, daß die grundumsatzsteigernde Wirkung des Thyroxins durch Vitamin-A-Zufuhr abgeschwächt wird. Nach v. Euler ist das Vitamin A imstande, in vitro kolloidal gelöstes Karotin, eine Vorstufe des Vitamins A, zu binden, so daß an eine direkte Wirkung beider Substanzen auch in rein chemischer Hinsicht gedacht werden muß. v. Euler und Klussmann stellen fest, daß bei mengenmäßig großer Karotinzufuhr und gleichzeitiger Thyroxingabe kein Vitamin A in der Leber gespeichert wird. Eine

durch große Mengen von Vitamin A erzeugte A-Hypervitaminose läßt sich wiederum durch Thyorxininjektionen verhindern (Fasolt und Peters). Auch beim Fehlen der Schilddrüse wird die Umwandlung des Karotins in das Vitamin A verhindert, wie Fasolt und Heidemann berichten, denn die Milch schilddrüsenloser Ziegen enthält Karotin, aber kein Vitamin A, wogegen bei gesunden Ziegen mit normaler Schilddrüsenfunktion umgekehrt das Vitamin A in großer Menge in der Milch vorzufinden ist. — Schneider und Widmann fanden bei schilddrüsenlosen Meerschweinchen entsprechendes, daß ihre Leber nämlich nicht in der Lage ist, zugeführtes A-Vitamin zu speichern, was aber sogleich wieder der Fall wird, wenn gleichzeitig Thyroxingaben verabreicht werden. Auch beim Menschen wurde ein Antagonismus in der Wirkung von Vitamin A und Schilddrüsenstoffen festgestellt. So gelang es Wendt durch große Gaben von Vogan eine Herabsetzung des erhöhten Grundumsatzes bei Basedowkranken auf normale Werte, und sogar eine Gewichtszunahme herbeizuführen. Dietrich bestätigte diese Ergebnisse und fügte hinzu, daß das Vogan allerdings in großen Dosen und täglich mehrere Wochen hindurch gegeben werden müsse.

Es waren dann Eufinger und seine Mitarbeiter, die die Gundernatsche Reaktion für die experimentelle Prüfung antithyreoidaler Schutzstoffe des menschlichen und tierischen Organismus verwerteten. Sie gingen vermittels dieser Methode auch der antithyreoidalen Eigenschaft des Vitamins A nach, und fanden, daß sich die spezifische Thyroxinwirkung in der Kaulquappenmetamorphose durch Vitamin-A-Zufuhr kompensieren läßt, so daß sich der Ablauf der Metamorphose dem normalen Umwandlungsgeschehen weitgehend angleicht. 200 E Vogan entsprechen in der antagonistischen Wirkung ungefähr 3γ Thyroxin. Fleischmann und Kann prüften das Ergebnis der antithyreoidalen Schutzwirkung des Vitamins A Eufingers und seiner Mitarbeiter nach. Sie verwerteten als Versuchstiere aber Axolotl, da sie bei diesen Tieren eine Sondenfütterung durchführen konnten, ohne daß sie die zu untersuchenden Substanzen, nämlich das Thyroxin und das Vitamin A in das Lebewasser der Tiere zu geben brauchten, wobei immerhin auch die Gefahr bestand, daß diese Substanzen sich vor der Aufnahme durch die Kaulquappen neutralisierten. Sie fanden jedoch die Befunde Eufingers bestätigt, womit gleichsam der Wert der Kaulquappenverwendung zu derartigen Untersuchungen unterstrichen ist. —

Die Beziehungen des Vitamin C zum Schilddrüseninkret sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. Dormann und Schrö-

der, sowie Schäfer konnten im Kaulquappenversuch keinerlei Beeinflussung der Thyroxinwirkung auf die Metamorphose durch das Vitamin C feststellen. So wurden durch den Kaulquappenversuch die Angaben von Demole, Ippen und anderen Autoren über eine schilddrüsenhemmende Wirkung des Vitamin C nicht bestätigt.

Eine antagonistische Wirkung des Vitamin C zum Schilddrüsenwirkstoff wird indessen vielseitig bejaht, so auch durch Löhr, Thaddea und Runne. Sie berichten von einer erheblichen Herabsetzung des bei hyperthyreotischen Tieren und Basedowkranken erhöhten Blutjodspiegels. Gutzeit und Parade sahen aber keinen Einfluß dieses Vitamins auf den Blutjodwert. Schulze und Linnemann beziehen eine bei Skorbut auftretende Hyperthyreose darauf, daß der Ausfall eines antithyreotrop wirksamen Vitamins C dem in physiologischen Mengen gebildeten thyreotropen Hormon eine größere Angriffsfläche an der Schilddrüse ermöglicht.

Auch die Beziehungen des Vitamin D zum Schilddrüsenwirkstoff wurden durch Eufinger und Gottlieb vermittels der Gundernatschen Reaktion untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß dem Vitamin D keinerlei Einfluß als Schutzstoff gegen Thyroxin zukommt. Es zeigt sich sogar, daß die mit dem Vitamin D und Thyroxinzusatz behandelten Tiere unter einer auffallenden Verkrüppelung früher zugrunde gehen als die Thyroxinkontrollen.

Daß indessen dennoch Verbindungen des Vitamin D mit dem Schilddrüsenhormon bestehen, ist nicht unwahrscheinlich. Denn bei Rachitis wurden typische histologische Veränderungen an der Schilddrüse gefunden, die durch Vitamin-D-Gaben beseitigt werden können. Andererseits wurde die experimentelle Rachitis bei Tieren, wie auch die Spontanrachitis beim Menschen durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz in allen ihren Symptomen geheilt (A. Nitschke).

Es sei noch angeführt, daß von den weiteren Vitaminen sich der Einfluß des Antisterilitätsvitamin E auf das endokrine System auch auf die Schilddrüse erstreckt. Diese ist nur bei genügender E-Zufuhr funktionstüchtig; Vitamin-E-Mangel bewirkt nach Singer und Barrie Schilddrüsenhypoplasie und Kretinismus. —

In der Literatur sind umfangreiche und mannigfache Beziehungen des Vitamins B_1, des antineuritischen Faktors des Vitamin-B-Komplexes mit der Schilddrüse genannt.

Das Vitamin B ist ein komplexer Körper wasserlöslicher, stickstoffhaltiger, schwer von einander trennbarer Wirkstoffe. — Es stellt das am längsten bekannte Vitamin dar und sein Fehlen in Nahrung und menschlichem Organismus wurde zuerst von dem

Holländer Eijkman als die Ursache der Beri-Beri-Erkrankung erkannt. Beri-Beri ist die ausgeprägte Form des Vitamin-B-Mangels, wobei es zu Polyneuritiden mit schweren Sensibilitätsstörungen, Atrophien der Muskulatur, Lähmungen, hochgradiger Herzdilatation und schließlich zu Krämpfen und Tod kommt. Eijkman fand, daß in der Nahrung von ausschließlich geschältem oder poliertem Reis ein bestimmter Stoff fehlen müsse, der den damals angenommenen Beri-Beri erzeugenden Erreger sonst unschädlich mache. Erst Grijn erkannte 1909, daß die Beri-Beri den Ausdruck einer reinen Ernährungsstörung darstellt. Den Namen eines Schutzstoffes prägte er im Jahre 1911. Zu dieser Zeit entdeckte Hopkins auch die lebensnotwendige Aufgabe der bisher unbekannten „akzessorischen Schutzstoffe". Funk gab im Jahre 1909 diesem Schutzstoff, den er rein dargestellt zu haben glaubte, den Namen Vitamin B, da er ihn für eine stickstoffhaltige Base lebenswichtiger Amine hielt.

Die Reindarstellung gelang aber erst Jansen und Donath im Jahre 1927, während die empirische Formel erst vier Jahre später durch Windaus und seine Mitarbeiter gefunden wurde. Der eigentliche Antiberiberikörper ist jedoch das Vitamin B_1, das nach Jansen auch wegen seiner vorherrschenden Nervenwirkung Aneurin genannt ist.

Das Aneurin wird im normalen Ablauf physiologisch-chemischen Stoffwechselgeschehens zum Teil in einen Ester der Pyrophosphorsäure überführt (Lohmann und Schuster) und gewinnt hierdurch die Eigenschaften eines Fermentes. — Die durch Randoin und Simmonet beobachtete Erhöhung des Vitamin-B_1-Bedarfes bei einer gesteigerten Kohlehydratzufuhr wird aus der erhöhten Umsatztätigkeit im Organismus verständlich. Weiterhin deckt sich damit die Auffassung von Funk und Abderhalden, daß die Beri-Beri besonders bei reiner Kohlehydratkost auftritt, da es dann zu einem relativen Vitamin-B_1-Mangel kommt. Lajos hebt eine Insulin-ähnliche Wirkung des Vitamin B_1 hervor, da er bei hungernden Ratten nach Zufuhr von Glukose eine bedeutende Zunahme an Leber- und Muskelglykogen, ungefähr gleich wie nach Insulin-Gaben, dabei aber anhaltender, feststellte. Auch der Blutzuckerspiegel ging nach B_1 herunter, aber nicht so stark wie bei Insulin. Erwähnt sei auch, daß Silberschmidt annahm, die bei Vitamin-B_1-Mangel auftretenden nervösen Störungen auf eine Störung des Zuckerstoffwechsels zurückführen zu müssen

Peters fand eine erhöhte Aufnahme von Sauerstoff seitens des Gehirnes junger Tauben bei Gegenwart von Glukose, Milchsäure oder Brenztraubenstoffen, im Gegensatz zu der Sauerstoffaufnahme

des Gehirnbreies B_1-avitaminotischer Tauben. B_1-Zugabe steigert die Sauerstoffaufnahme, und zwar proportional der zugeführten Vitamin-B_1-Menge.

Das Vitamin B_1 ist zur Abwicklung normaler Zuckerverbrennung im Gehirn unentbehrlich. Die Zuckerumsatzstörung im Gehirn ist heute auch als Ursache für Krämpfe und Krampfbereitschaft angesehen und eine Herabsetzung der Gehirnatmung geht in ihrem Ausmaß parallel den zerebralen Krankheitssymptomen.

Es war vor kurzem auch Freudenberg und Demole, die jeweils von einer Verwendung des Vitamin B_1 bei der Insulin-Schocktherapie der Schihophrenie berichteten. Freudenberg konnte mehrere Patienten mit 800 I. E. Betaxin, oder mit Zufuhr einer Hefeemulsion, die aber viel langsamer wirkte, in 20 bis 30 Minuten nach der Sondennährung zum Erwachen aus dem Koma bringen, so daß eine intravenöse Traubenzuckerinjektion nicht mehr nötig war. Es handelte sich dabei um Patienten, die mehrere Tage vorher nach intrastomachaler Nährung mit 40 ccm 50prozentiger Zuckerlösung nach 30 Minuten noch nicht erwacht waren und regelmäßig durch intravenöse Gaben von 70 bis 140 ccm einer 33prozentigen Traubenzuckerlösung nach der Sondennährung geweckt werden mußten. Der Verfasser ging von der Voraussetzung aus, daß diese schwer reversiblen Zustände neben der Störung des Sauerstoffverbrauches auch an eine solche der Zuckerverwertung denken ließen, und hielt nach einer Anregung von Prof. Pick die Anwendung von Vitamin B_1 für angezeigt.

Hatten sich doch unlängst gewisse Parallelen zwischen der B_1-Avitaminose und dem Hyperinsulismus ergeben. Vogt-Möller hatte auf die große Aehnlichkeit der durch B_1-Mangel und Methylglyoxal hervorgerufenen Krämpfe mit den Insulinkrämpfen hingewiesen. Er machte ferner direkt das Methylglyoxal, das wie Milch- und Brenztraubensäure in dem Gehirnbrei B_1-avitaminotischer Tiere in erhöhter Menge, bei vermindertem Sauerstoffgehalt festgestellt wurde (Silberschmidt), für die B_1-Mangelerscheinungen verantwortlich. Kermak zeigte, daß Methylglyoxal und Brenztraubensäure die Insulinkrämpfe verstärken. Und auch Dameshek, Meyerson und Stephensen konnten im hypoglykämischen Schock durch Insulin eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches nachweisen, und sie führten die neurologischen Symptome in der Hypoglykämie auf diesen verminderten Sauerstoffgehalt des Gehirns zurück.

Demole zeigte im Experiment an Kaninchen und an Ratten, daß das Vitamin B_1 nicht nur die Häufigkeit und Intensität der hypoglykämischen Krämpfe (Insulinschock) vermindern, sondern

auch die Dauer der Hypoglykämie verkürzt. Es sollen so die Gefahren des Insulinschocks durch Zufuhr von Vitamin B_1 während der Insulinbehandlung der Dementia präcox gemindert und die Erfolge gebessert werden. Diese Wirkung des B_1-Vitamins wird auf eine Beeinflussung des intermediären Kohlehydratstoffwechsels zurückgeführt, wobei die Bildung von toxischen Krampfstoffen, die im Verlauf des Komas entstehen, verringert werden soll.

Vitamin-B_1-Mangelsymptome werden auch durch Vermehrung des Fettanteiles der Nahrung, ohne eine besondere B_1-Zufuhr wesentlich gebessert. Es ist schon seit langem bekannt, daß Fett Vitamin B_1 sparend wirkt. Nemeček fand bei den Bewohnern verschiedener Alpentäler, die Fett wegen ihrer großen Armut in außerordentlich geringem Maße zu sich nahmen, überaus häufig starke Körpermüdigkeit, Schwindel- und Schwächegefühl. Diese Beschwerden steigern sich bei einzelnen bis zum Bilde der funikulären Myelose mit Atemnot und anginösen Herzbeschwerden. Es finden sich weiter Parästhesien und andere Erscheinungen von seiten des zentralen Nervensystems. Die nähere Untersuchung der Schwächezustände, die nach fieberhaften Erkrankungen, aber auch spontan auftraten, ergaben im Magensaft keine oder sehr stark herabgesetzte Salzsäuremengen. Durch Zugabe von Salzsäure wurde eine gewisse Besserung der Beschwerden erreicht, wobei aber die B_1-Mangelsymptome, wie Parästhesien und eine Druckempfindlichkeit der Nervenstränge erhalten blieben. Mit Gaben von Vitamin B_1 wurden auch diese Symptome völlig beseitigt. Dieses Zusammentreffen von veränderter Magenfunktion mit B_1-Mangelsymptomen ist auch dadurch erklärt, daß nach Komarov das Vitamin B_1 von den Depots, als welche unter anderem Leber und besonders die Herzmuskulatur gelten, in den Magensaft überführt werden. Normalerweise findet man es reichlich im Magensaft; bei Vitamin-B_1-Mangel kommt es aber auch zu einer Entzündung des Magen-Darm-Kanals, so daß für die Entstehung von Vitamin B_1 Hypovitaminosen, abgesehen von einem geringen B_1-Gehalt der Nahrung, auch eine Störung seiner Resorption durch die Schleimhaut des Dünndarmes nach Scheunert und Schieblich in Frage kommt (Pfaffenberg und Mielke).

Drury, Maudsley und Harris berichteten im Jahre 1931, an Ratten durch Vitamin-B-freie Nahrung eine Sinusbradykardie erzeugt zu haben, die durch Zufuhr von B_1 in Form von Hefe beseitigt wurde. Dieses Versuchsprinzip wurde in der Folgezeit oftmals benutzt als Harris'sche Bradykardie-Methode Vitamin-B_1-Mengen zu bestimmen. Parade konnte zwar das Auftreten dieser Ratten-Sinus-Bradykardie unter diesen Umständen bestätigen, erreichte

aber an Hungertieren, denen genügend Vitamin B_1 zugeführt wurde, das gleiche. Somit stellte sich die Bradykardie, wie auch die dabei auftretende Hypothermie als eine Folge des Hungerns dar, die auch durch Vitamin-B_1-Darreichung nicht verhindert wird, wenn nicht genügend Nahrung vorhanden ist. Parade weist dann auf die Möglichkeit einer Leistungsherabsetzung der den Stoffwechsel regulierenden innersekretorischen Drüsen bei Vitamin-B_1-Mangel hin, als deren Folge die Sinus-Bradykardie, vielleicht aber auch die veränderte Sauerstoffaufnahme der Gewebe bei B_1-hypovitaminotischen Zuständen aufzufassen sei. Dieser Autor weist dabei besonders auf die Tätigkeit der Schilddrüse hin.

Das Bedürfnis des Organismus nach Vitamin B_1 ist vergrößert, wenn durch Thyroxin oder Gaben von Schilddrüse der Gesamtstoffwechsel erhöht wird. Dieses wird nach dem vorher schon erwähnten vermehrten B_1-Verlangen des Organismus bei gesteigerter Kohlehydratzufuhr nunmehr in Verbindung mit dem durch Thyroxin erzeugten erhöhten Grundumsatz besonders verständlich. Aber auch bei an sich ausreichender Vitamin-B_1-Versorgung entwickeln sich nach Thyroxin-Zufuhr häufig die Symptome eines Vitamin-B_1-Mangels. Das klinische Bild einer Hyperthyreose wird auch durch eine reichliche B_1-Zufuhr günstig beeinflußt. — So berichten auch Gentzen und Mohr, daß durch Vitamin B_1 die beim Meerschweinchen nach Injektion von thyreotropen Hormon einsetzende Stoffwechselsteigerung vermindert wird; eine Beeinflussung des durch dieses Hormon ausgelösten histologischen Umbaus der Schilddrüse fanden diese Autoren jedoch nicht. Sie schließen, daß Vitamin B_1 stabilisiere die vegetativen Zentren gegenüber dem Stoffwechselhormon der Schilddrüse, so daß diese Wirkung des thyreotropen Hormons verhindert wird.

Nach Thaddea und anderen bestehen zwischen dem Vitamin B_1 und dem Thyroxin antagonistische Beziehungen im Sinne einer antithyreoidalen Schutzwirkung. Die Thyroxinbildung nimmt bei Vitamin-B_1-Mangel ab. Abderhalden spricht aus, daß die Thyroxinempfindlichkeit des Organismus um so geringer ist, als die B_1-Zufuhr vergrößert wird.

Sure ging 1935 auf Grund seiner Versuche noch weiter und sagte, daß Vitamin B_1 und Thyroxin sich in der Wachstumswirkung des Schilddrüsenhormones bei bestimmtem Mengenverhältnis direkt aufheben. Dieser Autor hatte zusammen mit Smith im Jahre 1934 von einer Schutzwirkung des Vitamin B_1 gegenüber der Toxizität des Thyroxins, das sie weißen Ratten subkutan verabreicht hatten, berichtet. Barnet, Sure und K. S. Buchanan haben dann weiter versucht, die so belegte Schutzwirkung des Vitamin B_1 zu dem

Thyroxin mengenmäßig festzustellen. Sie experimentierten ebenfalls an weißen Ratten und fanden, daß sich bei Gaben von 0,05 mg Thyroxin 10 γ (das sind 0,01 mg) kristallisiertem Vitamin B_1 ein genügender Schutz ergab, dagegen konnte ein völliger Schutz gegen 0,1 und 0,2 mg Thyroxin selbst bei Gaben von 300 γ kristallisiertem Vitamin B_1 nicht mehr erreicht werden. Ihr Kriterium war außer einem Ueberleben des Versuchstieres sein entsprechendes Wachstum, als ob ihm zusätzlich kein Thyroxin verabreicht worden wäre. — Weiter teilten diese Untersucher dann die Feststellung mit, daß eine Zugabe von Hefe zur Nahrung der Tiere oder eine gesonderte Verabreichung derselben vor der eigentlichen Nahrungsgabe bei den weißen Ratten, die Giftwirkung einer Dosis von 0,2 mg Thyroxin aufhebt.

Alle diese angeführten Untersuchungsergebnisse weisen auf eine Schutzwirkung des Vitamins B_1 gegenüber dem Schilddrüsenhormon hin. Es handelt sich aber bei diesen Ergebnissen um Untersuchungen, die an Lebewesen angestellt wurden, deren Körpersäfte sich aus einer großen Anzahl verschiedenster Komponenten zusammensetzen. Seit einiger Zeit schreibt man einer Blutserumkomponente, die allerdings nicht als ein einheitlicher Stoff angesehen wird, die Fähigkeit zu, als antithyreoidaler Schutzstoff die Wirkung des Schilddrüsenhormones zu hemmen. Man rechnet diese Substanz zu den Katechinen. Sie wurden zuerst von Möbius 1901 beschrieben, der mit Blutverabreichung Basedowkranke heilen konnte. — Um nun einmal die Größe des direkten Einflusses des Vitamins B_1 auf das Schilddrüsenhormon zu untersuchen, erschien es zweckmäßig, eine Methode zu wählen, die eine Mitwirkung anderer gleichsinniger Substanzen möglichst ausschaltet. Diese Voraussetzungen sahen wir in der biologischen Kaulquappenreaktion nach Gundernatsch erfüllt.

Gundernatsch machte im Jahre 1913 Mitteilung von seiner Entdeckung, daß die Umwandlung von Kaulquappen zu Fröschen durch eine Verfütterung von Schilddrüsensubstanz oder ihres Wirkstoffes in charakteristischer Form abgeändert wird. Dabei kommt es zu einer typischen Wachstumshemmung und Entwicklungsbeschleunigung der Tiere. Die Metamorphose zum Frosch wird zeitlich erheblich abgekürzt. In wenigen Tagen — je nach Stärke und Menge der Schilddrüsenfütterung sogar in Stunden — wachsen die Hinterbeinchen zu länglichen Zapfen aus. Gleichzeitig entwickeln sich aber auch die Vorderbeinchen, sie sind aber infolge der überstürzten Entwicklung nicht kräftig genug, durchzubrechen. Das linke Vorderbein erscheint zeitlich noch etwas früher, da es durch das Atemloch hervortritt, während das rechte Beinchen erst das Dach des Kiemensackes

durchbrechen muß. Der Ruderschwanz ist zu dem Zeitpunkt, an dem die vorderen Extremitäten durchbrechen, schon bis zu einem kleinen Stumpf reduziert, was bei der normalen Metamorphose erst nach dem Erscheinen der Vorderbeine geschieht. Die Mundwerkzeuge der Kaulquappe verschwinden. Es bildet sich das Froschmaul. Besonders charakteristisch ist auch die starke Gewichtsabnahme der Tiere als Folge der durch den Schilddrüsenwirkstoff hervorgerufenen Umsatzsteigerung und der damit verbundenen starken Gewebseinschmelzung. Dazu kommt ferner, daß die inneren Organe und mit ihnen der Verdauungstraktus mit der überstürzten äußerlichen Umwandlung nicht Schritt halten. Demzufolge sind die Tiere in ihrer Nahrungsaufnahme und deren Verwertung sehr stark behindert. — Ebenso geht aber auch die Bildung der Lungen mit dem Abbau der Kiemen zeitlich nicht parallel. Jarisch führt auch den frühen Tod der Schilddrüsentiere auf diese Insuffizienz der Atmungsorgane zurück. Diese Reaktion ist von sehr großer Empfindlichkeit; sie entfaltet noch ihre spezifische Wirkung bei einer Verdünnung der Thyroxingaben von 1 : 10 bis 100 Milliarden.

Romeis verwendete zuerst im Jahre 1913 diese Wirkung des Schilddrüsenhormones in der biologischen Reaktion nach Gundernatsch zur Auswertung von Präparaten. Neben einer Reihe von anderen Methoden, wie die nach Reid-Hunt, Läwen-Trendlenburg, Asher-Streuli, wurde die Gundernatsche Methode vielfach dazu benutzt, Einzelwirkungen des Schilddrüsenwirkstoffes zu untersuchen (Romeis, Abelin, Abderhalden, Jarisch u. a. m.).

Daß auch das Vitamin B_1 eine Bedeutung für die Kaulquappe und ihre Umwandlung zum Frosch besitzt, zeigen die Ergebnisse früherer Untersucher. So waren es zunächst Emmett und Allen, die zu ihren Vitaminstudien Froschlarven verwendeten und dabei fanden, „daß beide Vitamine, das A und das B nötig zu sein scheinen, doch erwies sich das Antiberiberi-Vitamin als das wichtigere von beiden". Ferner soll nach Emmett, Allen und Sturtevant das Wachstum der hinteren Extremität der Amphibien von der Vitaminzufuhr abhängig sein. Auch Karasek kam zu ähnlichen Ergebnissen für die Bedeutung des Vitamins B_1 für die Amphibienlarven. — Es waren sodann besonders die Japaner, die sich mit dem Studium der Vitaminwirkung an Kaulquappen befaßten. Taniguchi fand, daß Vitamin B_1 — er verwendete die japanischen Vitamin-B-Präparate Oryzanin und Spelzon — fördernd auf die Amphibienlarven von Bufo japonicus, Rana japonica und Hynobius fuscus einwirken. — Der Japaner Esika beschrieb seine Befunde wie folgt: „Ueberdies kann man einen fördernden Einfluß des Vitamin B auf die Metamorphose konstatieren" und „man kann

auch sagen, daß das Vitamin B auch für die Kaulquappen ein nutzbarer und wichtiger Nährstoff ist". — Nakajima kommt zu dem Ergebnis, daß die einzelnen Vitamin-B-Präparate allerdings einen ganz verschiedenen Einfluß bewirken; „nämlich wird das Oryzanin für das Wachstum der Larve von relativ höheren Wassertieren sehr gut ausgenutzt, während das Spelzon zum negativen Ergebnis führte". — Harden und Zilva fanden bei ihren diäthetischen Experimenten an Fröschen und Larven, daß ein Fehlen des Vitamin B mit einer normalen Entwicklung der Amphibien nicht vereinbar ist. —

Im Folgenden soll nunmehr vermittels des Gundernatschen Kaulquappenversuches ein Beitrag zu der Frage angestrebt werden, den Wirkungsmechanismus einer antithyreoidalen Schutzkraft des Vitamin B_1 (Aneurin) gegenüber dem Schilddrüsenhormon Thyroxin zu analysieren. Insbesondere, ob und inwieweit beide Stoffe im Sinne einer direkten und unmittelbaren gegenseitigen Beeinflussung aufeinander wirken.

Versuch.

1. Versuchstiere. Es wurden die Larven von Rana temporaria verwendet, die am 22. und 23. März ausgeschlüpft waren. Sie waren bei Versuchsbeginn durchschnittlich 52 Tage alt. Zu dieser Zeit zeigten sie keinerlei Ansätze einer beginnenden Metamorphose.

2. Versuchsmaterial.

a) Als Vitamin B_1 wurde das Präparat der Firma Merk, Betabion-forte, gewählt. Eine Ampulle entspricht einer Vitamin-B_1-Menge von 5000 internationalen Einheiten (I. E.). —

b) Schilddrüsenhormon. Verwendet wurde Thyroxin-Hoffmann-La-Roche; eine Ampulle gleich 1 mg wirksamen Schilddrüsenhormons. Es wurde eine Stammlösung hergestellt, indem 3 2 Ampullen auf 15 ccm Aqua dest. gegeben wurde, so daß die gesamte Lösung 1500 γ Schilddrüsenhormon enthielt.

3. Allgemeine Verhuchsanordnung. In sogenannten Milchsatten wurden in je 200 ccm Lebewasser vier Kaulquappen gesetzt, nachdem sie vorher gemessen und gewogen waren. Es wurde das Gewicht, sowie die Rumpf-, Schwanz- und Gesamtlänge der Tiere bestimmt.

Zum Zwecke der Messungen wurden die Kaulquappen in eine flache Schale gebracht, deren Boden mit Wasser bedeckt war, dem einige Tropfen eines vorher bereiteten Chloroformwassers beigegeben wurden. So blie-

ben die Tiere ruhig und konnten vermittels Zirkel und Millimeterpapier gemessen werden. Bevor das Gewicht mit einer Mikrometerwaage bestimmt wurde, sind die Larven mittels Fließpapier von dem anhaftenden Wasser nach Möglichkeit befreit worden. Nach diesen Untersuchungen kamen die Tiere jedesmal eine kurze Weile in frisches Wasser, wo sie sich regelmäßig schnell erholten.

Das Lebewasser wurde alle Tage erneuert und die gleichen Mengen Thyroxin, bezw. Thyroxin und Vitamin B_1 dem Lebewasser zugesetzt. Dabei wurden die Tiere jeweils mit einer Lupe betrachtet und Veränderungen in das Protokoll eingetragen. Die Versuchstiere wurden zweitägig mit einer genau gleichen Menge Futtermehls, das aus frischem Kalbsherz hergestellt war, gefüttert.

Die Herstellung des Futterstoffes geschah in der folgenden Weise: Ein frisches Kalbsherz wurde von Fett, Gefäßen und sonstigen sehnigen Anteilen befreit; das gut gereinigte Muskelfleisch kleingeschnitten und durch eine Fleischmühle gedreht, alsdann vermittels eines Föns luftgetrocknet, zerstoßen und zermahlen. Das so hergestellte Mehl wurde in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt.

Es wurde weiterhin streng darauf geachtet, daß in dem Raume, in dem der Versuch durchgeführt wurde, eine stets gleichbleibende Temperatur von 15 Grad war, um Einflüsse wechselnder Temperaturen auf die Larven auszuschließen.

Versuchsbeginn: 14. Mai.
Versuchsdauer: bis zum 24. Mai.

4. Spezielle Versuchsanordnung.

Schale 1: Kontrolltiere, kein Zusatz.
Schale 2: Zusatz von 3,0 ccm der Stammlösung (gleich 300 γ) Thyroxin.
Schale 3: wie Schale 2 plus 500 I. E. Vitamin B_1.
Schale 4: wie Schale 2, plus 1000 I. E. Vitamin B_1.
Schale 5: wie Schale 2, plus 2000 I. E. Vitamin B_1.
Schale 6: wie Schale 2, plus 3000 I. E. Vitamin B_1.

Gemäß des Verlaufsberichtes nahm der Versuch folgenden Fortgang:

16. Mai: Die Tiere aller 6 Gruppen zeigen keine Besonderheiten. Die Thyroxintiere der Gruppe 2 sind besonders lebhaft. Ein Tier aus Gruppe 1 und Gruppe 5 tot.

18. Mai: Zweiter Wasserwechsel. Gruppe 1 zeigt geringes Wachstum, sonst keine Besonderheiten. — Gruppe 2: Tiere sehr lebhaft, sind kleiner als die Kontrollen, sie zeigen ziemlich deutliche Geigenform, ferner mit der Lupe erkennbare Hinterfußknospen. — Gruppe 3: Auch lebhafte Bewegungen. Im ganzen scheinen sie etwas kleiner als die Kontrollen, jedoch bedeutend größer als die

Thyroxintiere. Es sind auch mit der Lupe keine Hinterbeinknospen zu erkennen. Gruppe 4: Sie zeigen nur zum Teil eben angedeutete Rumpfeinschnürungen, ebenso lassen zwei Tiere angedeutete Hinterfußknospen vermuten. Etwas kleiner als die Kontrollen. — Gruppe 5: Ebenfalls etwas kleiner als die Kontrollen, keine Hinterbeinknospen erkennbar. — Gruppe 6: Angedeutete Geigenform! Keine Hinterbeinknospen. Lebhafte Bewegungen. Im ganzen etwas kleiner als die Kontrollen, jedoch nicht wesentlich.

19. Mai: Messungen und Wägungen aller Tiere. — Gruppe 1: Tiere sind gewachsen. Zeigen keine Besonderheiten. — Gruppe 2: Tiere sind stark reduziert. Der Ruderschwanz ist deutlich kürzer. Alle zeigen sehr klare geigenförmige Rumpfeinschnürung. Die Hinterbeinknospen sind sehr deutlich zu erkennen. Sehr lebhafte Bewegungen. - Gruppe 3: Keine Hinterbeinknospen zu erkennen. Sie zeigen aber geigenförmige Einschnürungen und sind sehr lebhaft. Im ganzen sind sie kleiner als die Kontrollen. — Gruppe 4: Keine Veränderungen zu gestern. — Gruppe 5: Verhalten sich äußerlich ebenso wie am Vortage. Aber zum großen Teil Geigenform des Rumpfes. — Gruppe 6: Alle Tiere zeigen Rumpfeinschnürungen, aber keine Hinterbeinknospen.

22. Mai: Gruppe 1: zeigt keine Besonderheiten. Sind im ganzen gewachsen. — Gruppe 2: Im Verhältnis zur Kontrolle sehr stark reduziert. Ruderschwanz stark verkürzt und abgebaut. Deutliche 1 mm lange Hinterbeinstümpfchen. Sehr deutliche Rumpfeinschnürungen bei allen Tieren. — Gruppe 3: Tiere sind bedeutend kleiner als die Kontrollen, aber bedeutend größer als die Thyroxintiere. Geigenförmige Rumpfeinschnürungen. Die Larven sehen wie „welk" aus. Auch bei diesen Tieren ist der Schwanz reduziert. — Gruppe 4: Tiere sind bedeutend größer als die Thyroxintiere, aber der Ruderschwanz ist ebenfalls reduziert. Lebhafte Bewegungen. — Gruppe 5: Alle Tiere zeigen Rumpfeinschnürungen und Reduktion des Ruderschwanzes. Sie sind kleiner als die Kontrolltiere. — Gruppe 6: Im wesentlichen übereinstimmend mit den Tieren der Gruppe 5.

24. Mai: Gruppe 1: Deutliche Gewichts- und Größenzunahme. Keine Anzeichen der beginnenden Metamorphose. — Gruppe 2: Starke Reduktion des ganzen Tieres. Angedeutete Froschmaulbildung. Der Ruderschwanz ist fast völlig abgebaut. Deutliche Froschkörperbildung. Hinterfüßchen als 1 mm lange Stümpfchen deutlich erkennbar. Das linke Vorderbeinchen als Knospe erkennbar. Alle Tiere liegen auf dem Boden der Versuchsschale. Schwimmen ist nicht mehr möglich. Mundbodenatmung. Exophthalmus. - Gruppe 3: Tiere sind kleiner als die Kontrollen, zu der Größe der Thyroxintiere findet sich nur ein geringer Unterschied. Deutliche Geigenform der Rümpfe. Ruderschwanz ist ebenfalls

stark abgebaut. Die Tiere schwimmen aber noch im Wasser. Hinterfüßchen als kleinste Stümpfchen erkennbar. Keine Andeutung des linken Vorderfüßchens. — Gruppe 4: Die Tiere sind bedeutend größer als die Thyroxintiere. Der Ruderschwanz ist aber auch hier weitgehend reduziert, jedoch vermögen die Tiere noch zu schwimmen. Hinterfußknospen sind deutlich vorhanden. Die Rumpfeinschnürung ist ebenfalls klar erkennbar. — Gruppe 5 und 6: sind im wesentlichen nicht unterschiedlich zu Gruppe 4. Wie diese Tiere sind auch die der Gruppe 6 etwas größer als die Thyroxintiere. Sie zeigen deutliche geigenförmige Rumpfeinschnürungen und deutliche Hinterbeinknospen.

Am 25. Mai ist der größte Teil aller Tiere tot, so daß der Versuch abgebrochen wird.

Bei der Betrachtung des Versuchsergebnisses läßt sich erkennen, daß die Tiergruppe der Schale 2 schon nach 4 bis 5 Tagen eine deutliche Thyroxinwirkung zeigt: die typischen Zeichen der Wachstumshemmung und der Entwicklungsbeschleunigung kommen zum Durchbruch. Es entwickelt sich die geigenförmige Rumpfkontur, wie sie dem Froschkörper entspricht; es kommt zu einer Umwandlung des Kopfes mit einer Angleichung des Vorderteiles an die Froschmaulbildung und zur Ausbildung des Exophthalmus. Ferner zeigt sich eine dyspnoische Mundbodenatmung. Die Reduktion des Ruderschwanzes und die erst stummelhaft entwickelten Beine machen es den Tieren unmöglich, die Oberfläche des Wassers in der Versuchsschale zu erreichen. Das Absterben der Tiere ist zum besonderen Teile auf eine stark erschwerte Sauerstoffaufnahme zurückzuführen: Die Kiemenatmung ist ausgeschaltet, die Lungenatmung wegen der mangelhaften Entwicklung der Lunge noch nicht möglich, ganz abgesehen davon, daß die Tiere die Oberfläche des Wassers zur Luftaufnahme nicht erreichen können. Die Kontrolltiere zeigen zu diesem Zeitpunkt nicht die geringsten Anzeichen einer beginnenden Umwandlung zum Frosch, sie sind gewachsen und größer und schwerer geworden, aber im ganzen unterscheiden sie sich nicht von dem Status bei Beginn des Versuches.

Anders verhält es sich mit den Tiergruppen, bei denen in steigenden Mengen Vitamin B_1 zu dem Thyroxin verfüttert wurde. Eine den wachsenden Mengen von Vitamin B_1 entsprechende weitergehende Abänderung der Schilddrüsenwirkung läßt sich nicht feststellen. Wohl aber ist unverkennbar, daß die Zeichen der Schilddrüsenhormonwirkung im Sinne der Entwicklungsbeschleunigung bei den Vitamin-B_1-Gruppen in den ersten Versuchstagen deutlich abgeschwächt wurden. Die Hinterfußentwicklung ist bei den Thyroxintieren bis zu einem 1 mm langen Zapfen fortgeschritten,

während die übrigen vier Gruppen nur mehr oder weniger deutliche Hinterfußknospen zeigen. Weiterhin zeigen die Larven der Gruppe 2 Knospenbildung im Bereich des linken Vorderbeines, während die anderen Gruppen einen derartigen Ansatz nicht aufweisen. Wenn sich schon keine quantitativen Abstufungen einer Abschwächung der Schilddrüsenwirkung durch die steigenden Vitamin-B_1-Gaben erkennen lassen, so darf doch die Verlangsamung der durch die Schilddrüsenwirkung sonst beschleunigten Metamorphose der Kaulquappen zum Frosch im Sinne einer Hemmung durch das Vitamin B_1 an sich gedeutet werden.

Die Ergebnisse der Wägungs- und Messungsuntersuchungen der einzelnen Versuchstiergruppen erlaubt nähere Schlüsse über die Wirkung des Vitamins B_1 auf die Tätigkeit des Schilddrüsenwirkstoffes innerhalb des Umwandlungsgeschehens der Kaulquappe zum Frosch. In der nachfolgenden Tabelle sind die Maßergebnisse der Wägung sowie der Gesamtkörper-, Rumpf- und Schwanzlänge zusammengestellt.

Tabelle*)

Nr.	Inhalt	Gewichte Beginn mg	Gewichte Ende mg	Ges.-Körperlänge Beginn cm	Ges.-Körperlänge n. 5 Tag. cm	Ges.-Körperlänge Ende cm	Rumpflänge Beginn cm	Rumpflänge n. 5 Tag. cm	Rumpflänge Ende cm	Schwanzlänge Beginn cm	Schwanzlänge n. 5 Tag. cm	Schwanzlänge Ende cm
1	Kontrolle	42,1	– 58,5	1,81	–1,97	–2,15	0,7	0,72	– 0,77	1,12	–1,25	– 1,37
2	300 Thyroxin	45,1	–16,0	1,77	–1,45	0,82	0,7	– 0,47	– 0,45	1,07	– 0,97	– 0,37
					–18,2%	– 54,1%		– 35,7%	– 45,7%		– 9,8%	– 88,4%
3	wie 2 + 500 I.E. Vit. B_1	42,5	–16,0	1,77	–1,52	– 0,7	0,65	– 0,52	– 0,4	1,12	–1,0	– 0,32
			+1,18%		+3,3%	– 6,6%		+12,7%	– 2,8%		– 0,9%	+16,9%
4	wie 2 + 1000 I.E. Vit. B_1	46,0	– 18,3	1,80	– 1,57	– 0,77	0,72	– 0,6	– 0,42	1,07	– 0,97	0,35
			+3,2%		+4,9%	– 3,3%		+14,2%	– 7,1%		±0%	20,5%
5	wie 2 + 2000 I.E. Vit. B_1	41,5	–16,3	1,7	– 1,5	– 0,7	0,65	– 0,52	– 0,4	1,05	– 0,37	0,27
			+2,88%		+ 6,1%	– 6,6%		+12,7%	2,8%		– 1,5%	– 13,5%
6	wie 2 + 3000 I.E. Vit. B_1	44,0	–19,5	1,8	–1,6	– 0,7	0,75	– 0,55	– 0,38	1,07	–1,05	– 0,32
			+8,1%		+ 6,6%	– 7,1%		– 10,0%	– 14,2%		– 7,2%	– 17,8%

*) Die Prozentzahlen stellen den direkt vergleichbaren Wert der durch Vitamin B_1 verringerten Abnahme von Gewicht und Längenmaßen dar. Sie sind jeweils auf die Anfangswerte der Kontrollen bezogen.

Die Gewichtswerte der Tabelle erweisen, daß die Kontrolltiere in den Tagen der Versuchsdauer kontinuierlich an Gewicht zugenommen haben, während alle anderen Tiergruppen einen Gewichtsverlust zu verzeichnen haben. Die sehr erhebliche Gewichtsabnahme der Thyroxintiere entspricht der bekannten Schilddrüsen-

wirkung. Es ist aber auch zu erkennen, daß die Gewichtsabnahme der Tiergruppen, denen Vitamin B_1 zugeführt worden war, im allgemeinen bedeutend geringer ist als diejenige der reinen Thyroxintiere. Diese verringerte Gewichtsabnahme muß auf die Gegenwart des Vitamin B_1 bezogen werden, dem also in Hinsicht auf Umsatzsteigerung und Substanzverlust der Tiere gegenüber dem Thyroxin eine deutliche Schutzwirkung zukommt. Eine Gesetzmäßigkeit der Verringerung der Gewichtsabnahmen entsprechend den wachsenden B_1-Einheiten ergibt sich nicht. Ob dagegen noch größere B_1-Dosen einen steigenden, bis 100prozentigen Schutz gegen die Thyroxinmenge von 300 γ erreichen werden, kann aus den Ergebnissen nicht ohne weiteres geschlossen werden. Immerhin setzte sich bei allen vier Vitamin-B_1-Gruppen eine Einsparung der Gewichtsabnahme durch, so daß zu dem Schluß zu kommen ist, daß dem Vitamin B_1 eine antithyreoidale Schutzwirkung im Hinblick auf den Gewichtsbestand der Versuchstiere zugesprochen werden muß. —

Ueber die Entwicklung des Wachstums der einzelnen Tiergruppen geben die Zahlenwerte der Rumpf-, Schwanz- und Gesamtkörperlängenmessungen Aufschluß. — Zu der Erhaltung oder Veränderung der Rumpfkontur ist vorauszuschicken, daß die Kontrolltiere über die ganze Dauer des Versuches hin die normale Eiform behalten haben. Die Thyroxintiere zeigen schon nach zwei Tagen Taillenbildung. Erst zeitlich viel später kommt es auch bei den Vitamin-B_1-Tieren zu einer Geigenformgestaltung des Rumpfes. Es ergibt sich daraus, daß hierbei die anfängliche Schutzwirkung des Vitamins B_1 nicht durchhält, sondern daß die Schilddrüsenwirkung mit der Zeit durchschlägt.

Gleiche Feststellungen müssen hinsichtlich der Längenmaße getroffen werden. Die Kontrolltiere wachsen und nehmen an Größe dauernd zu. Die Thyroxintiere zeigen einen erheblichen Wachstumsverlust, ihre ursprüngliche Gesamtlänge ist nach 10 Tagen um 54% verringert. Das Vitamin B_1 erreicht dagegen zunächst ebenfalls eine Verringerung des Gesamtlängenverlustes. Es lassen jetzt die erhöhten Vitamin-B_1-Dosen sogar eine steigende Tendenz erkennen. Jedoch setzt sich dann auch hier allmählich die Thyroxinwirkung wieder durch und die Längenabnahmen werden wieder größer. Dieselben Resultate ergeben sich bei der Betrachtung der Rumpf- und Schwanzlängenwerte, wobei noch erwähnt sein soll, daß wiederum zunächst eine Schutzwirkung des Vitamines hervortritt, die dann im Laufe der Zeit auch durch das Thyroxin überwunden wird. —

Insgesamt läßt sich demnach sagen, daß dem Vitamin B_1 in dem durch Thyroxin im Sinne der Gudernatschen Reaktion abgeänderten Umwandlung der Kaulquappe beim Frosch eine Schutzwirkung gegenüber der Wachstumshemmung und Entwicklungsbeschleunigung zukommt. Der Schutz ist jedoch kein völliger. Eine Gesetzmäßigkeit im Hinblick auf größeren Schutz bei steigenden Vitamindosen gegen eine bestimmte Thyroxinmenge kann nicht festgestellt werden, wenn sich auch mehrfach ein größerer Schutz zeigt, der aber auf die Dauer jedoch wieder dem Thyroxin unterliegt. —

Nach diesen Versuchsergebnissen möchte ich daher zu dem Schluß kommen, daß zu einem völligen Schutz gegenüber der Wirkung des Schilddrüsenhormones weitere Substanzen notwendig sind, in deren Gesamtheit dem Vitamin B_1 im gesunden Organismus jedoch ein weitgehender Anteil zukommt.

Zusammenfassung.

Vermittels des biologischen Kaulquappenversuches nach Gundernatsch wird eine antithyreoidale Schutzwirkung des Vitamin B_1 (Aneurin) festgestellt. Eine quantitative Auswertung beider Substanzen gegeneinander erweist sich als nicht gegeben. Es wird angenommen, daß dem Vitamin B_1 im allgemeinen nur eine Teilwirkung zukommt, daß aber noch andere Stoffe wirksam werden müssen, um eine totale antithyreoidale Schutzwirkung zu ergeben.

Literaturverzeichnis:

1. Abelin: Hoppe-Seylers Z. 1933, Bd. 217, S. 109 und Z. f. Vitaminforschung 1935, Bd. 4, S. 120.
2. Dietrich: Münch. Med. Wo. 1936, S. 313.
3. Drury, Maudslay und Harris: Biochem. J. 1930, 24, S. 1632.
4. Demole: Schw. Arch. f. Neurol. u. Psych. 1937, 39, S. 44.
5. Eufinger und Gottlieb: Kl. Wo. 1933, S. 1397, und Monatsschrift f. Gebh. u. Gyn. 1935, S. 257.
6. v. Euler: Erg. Physiol. 1932, 34, S. 360.
7. v. Euler und Klussmann: Z. physiol. Chem. 1932, 21, S. 213.
8. Esaki, S.: Fol. anatom. japon. Bd. 4, 1926.
9. Fasolt und Peters: Z. experim. Med. 1933, Bd. 92, S. 57.
10. Fasolt und Heidemann: ebenda, S. 53.
11. Fleischmann und Kann.: Wien. Kli. Wo. 1936, 49, S. 1188.
12. Freudenberg: Schw. Arch. f. Neurol. u. Psych. 1937, 39, S. 215.
13. Gundernatsch: Arch. f. Entw. mech. 1913, Bd. 35, S. 457.
14. Gentzen und Mohr: Münch. Med. Wo. 1938, 43, S. 1685.
15. Jansen: Kli. Wo. 1937, I, S. 113.
16. Jarisch: Pflügers Arch. 179.
17. Lajos: Biochem. Z. 1930, 284, 279.
18. Nakajima: Fol. anatom-Japom. Bd. 5, 1927.
19. Nemeček: Münch. Med. Wo. 1938, 30, S. 1147.
20. Nitschke: Kinderhk. 1932, Bd. 52, S. 668 und 1933, Bd. 54, S. 223. —: Z. experm. Med. 1929, Bd. 65, S. 637.
21. Peters: Lancet, 1936, S. 1161.
22. Parade: Z. f. Vitaminforschung 1936, S. 327.
23. Pfaffenberg und Mielke: Kl. Wo. 1937, 26, S. 919.
24. Sure, B., und Buchanan: Proc. of the Soc. f. experm. Biol. a. Med. Bd. 33, 1935.
25. Sure a. M. E. Smith: J. Nutr. 1934, 30, S. 547.
26. Schäfer: Kli. Wo. 1936, S. 406.
27. Schneider und Widmann: Kli. Wo. 1935, S. 1786.
28. Schulze und Linnemann: Arch. f. experm. Path. u. Pharm. 1938, 189, S. 448.
29. Thaddea: Dtsch. med. Wo. 1938, 14, S. 32.
30. Taniguchi: Fol. anatom. Japon., Bd. 8, 1930, S. 361.
31. Thomson und Johnson: Biochem. Z. 1935, 29, S. 694.
32. Wendt: Münch. Med. Wo. 1935, S. 1160 und 1936, S. 808.

Sonstige Literatur:

Psych. Neurol. Woschr. 1936, 34, S. 431; ohne Verfasser.

Ammon und Dirschel: Fermente, Hormone, Vitamine. 1938. Verlag Thieme, Leipzig.

Funk: Die Vitamine, 1924. Verlag Bergmann, München.

Stepp-Kühnau-Schröder: Die Vitamine und ihre klin. Anwendung. Stuttgart 1937. Ferd. Enke-Verlag.

Lebenslauf.

Am 26. Febr. 1909 wurde ich, Kurt Krietemeyer, zu Wuppertal-Barmen als Sohn des Chemikers und städt. Oberapothekers Dr. phil. Ludwig Krietemeyer und seiner Ehefrau geboren. — Ich besuchte das humanistische Gymnasium meiner Vaterstadt. Das Reifezeugnis erwarb ich sodann im Frühjahr 1932 vor dem staatlichen Prüfungsausschuß in Köln a. Rh. Vom Sommersemester 1932 an studierte ich in Köln a. Rh. Medizin, woselbst ich am 26. Juni 1937 die ärztliche Prüfung ablegte. — Die ärztliche Bestallung erhielt ich am 28. Juni 1938.

Meine akademischen Lehrer waren: Geheimrat Hering, Veit Bering, de Crinis, Grashey, Güttich, von Haberer, Kleinschmidt, Kroh, Külbs, Leupold, R. Müller, Meißner, Naujoks, Schüller, Schwellnus, Wüllenweber.